



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108503552 B

(45) 授权公告日 2022.01.28

(21) 申请号 201810475852.4

C07C 229/60 (2006.01)

(22) 申请日 2018.05.17

C07C 227/16 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07C 225/22 (2006.01)

申请公布号 CN 108503552 A

C07C 221/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.09.07

C07F 5/04 (2006.01)

(73) 专利权人 郑州泰基鸿诺医药股份有限公司

C07F 5/02 (2006.01)

地址 450000 河南省郑州市高新技术产业

C07C 317/36 (2006.01)

开发区冬青街7号

C07C 315/04 (2006.01)

(72) 发明人 吴豫生 高献英 耿阳 韩帅军

(56) 对比文件

梁阿朋 李敬亚 邹大鹏 吴养洁

CN 103553857 A, 2014.02.05

(74) 专利代理机构 郑州睿信知识产权代理有限

Matthias S. Wiehn et

公司 41119

al..Electrophilic trifluoromethylation of arenes and N-heteroarenes using hypervalent iodine reagents.《Journal of Fluorine Chemistry》.2010,第131卷951-957.

代理人 张兵兵

Jin Xie et al..Visible-Light-Promoted Radical C-H Trifluoromethylation of Free Anilines.《Organic Letters》.2014,第16卷 1768-1771.

(51) Int.Cl.

C07C 211/52 (2006.01)

C07C 217/84 (2006.01)

C07C 209/68 (2006.01)

C07C 213/08 (2006.01)

C07C 255/58 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

审查员 云益鸣

权利要求书1页 说明书17页

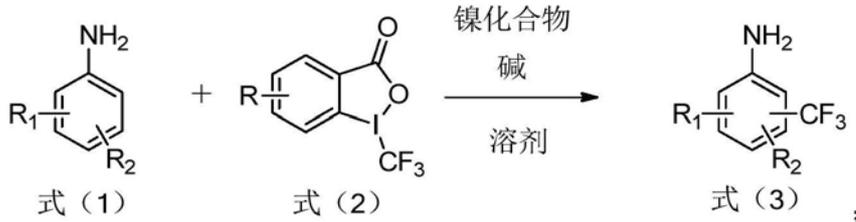
(54) 发明名称

一种三氟甲基芳香胺的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种三氟甲基芳香胺的制备方法。该方法包括以下步骤：式(1)所示的芳香胺和式(2)所示的三氟甲基化试剂在溶剂中于碱和/或镍化合物存在的条件下反应，生成式(3)所示的三氟甲基化芳香胺类化合物。本发明提供的三氟甲基芳香胺的制备方法，以芳香胺和1-三氟甲基-1,2-苯碘酰-3(H)-酮为原料，利用芳香环上的氨基定位作用，在碱和/或镍化合物存在的条件下进行反应，其合成步骤简单、原料成本低，可大大降低三氟甲基芳香胺的生产成本，有利于大规模工业化生产。

1. 一种三氟甲基芳香胺的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:式(1)所示的芳香胺和式(2)所示的三氟甲基化试剂在溶剂中于碱和/或镍化合物存在的条件下反应,生成式(3)所示的三氟甲基化芳香胺类化合物;其中, R_1 选自H、烷基、烷氧基、卤代烷基、芳基、氰基、卤素、酯基、酮基、硼酸基、硼酸酯基、砷基、酰氧基; R_2 选自H、烷基、卤素; R 选自氢、烷基、硝基、氰基、卤素、烷氧基、酰基、酯基;



所述碱为碱金属碳酸盐、4-二甲氨基吡啶、碱金属醋酸盐中的至少一种;

所述溶剂为二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二氧六环中的至少一种;

所述镍化合物为氢氧化镍、氯化镍、氧化镍、乙酸镍、硝酸镍、溴化镍、三氟甲磺酸镍、三苯基膦氯化镍中的至少一种。

2. 如权利要求1所述的三氟甲基芳香胺的制备方法,其特征在于,所述镍化合物的摩尔量为三氟甲基化试剂摩尔量的5-30%。

3. 如权利要求1所述的三氟甲基芳香胺的制备方法,其特征在于,所述芳香胺的摩尔量为三氟甲基化试剂摩尔量的1-4倍。

4. 如权利要求1所述的三氟甲基芳香胺的制备方法,其特征在于,所述碱的摩尔量为三氟甲基化试剂摩尔量的1-5倍。

5. 如权利要求1所述的三氟甲基芳香胺的制备方法,其特征在于,所述反应的温度为20-100°C,反应时间为1-12h。

一种三氟甲基芳香胺的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于三氟甲基芳香胺的合成领域,具体涉及一种三氟甲基芳香胺的制备方法。

背景技术

[0002] 随着氟化学的迅速发展,含氟化合物在化学材料、农药、医药等领域体现了广阔的发展前途和强大的生命力,尤其是引入了三氟甲基基团的化合物,在农药、医药中具有很广泛的实用价值和经济价值。氟原子或三氟甲基的引入使药物的生物活性明显提高,同时由于氟原子的电负性强,C—F键键能大、比较稳定,这不仅使药物的稳定性增强,同时还增加了药物的脂溶性,从而达到药效好、用量小及副作用小等特殊功效。如盐酸氟西汀、马布台诺、来氟米特等都是含有三氟甲基的药物。

[0003] 由于三氟甲基在天然产物中并不存在,这使得发展新型、简便、实用的三氟甲基引入方法变得尤为重要。1987年,Wakselman和他的同事们首次报道了芳香胺在一定压力下使用三氟甲基溴在锌和二氧化硫的作用下的三氟甲基化反应(J.Chem.Soc., Chem.Commun.1987,1701-1703)。随后,一些亲电的三氟甲基试剂用来合成三氟甲基芳胺,但氨基底物有限(E.Eur.J.Org.Chem.2009,1390-1397.)。近年来,又出现了一种用带保护基的芳香胺引入三氟甲基而获得相应的三氟甲基芳胺的方法,但该方法在去保护过程中要考虑分子内其它基团的耐受性(Chem.Commun.2013,49,4552-4554)。2014年,出现了用光催化引入三氟甲基基团从而形成三氟甲基芳胺的方法(Org.Lett.2014,16,1768-1771)。

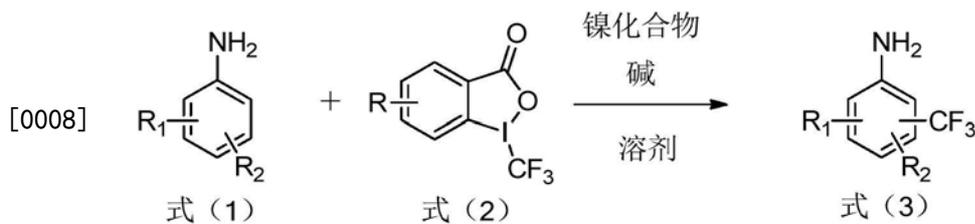
[0004] 公告号为CN103553857B的专利公开了一种制备邻三氟甲基苯胺或其衍生物的方法,其是以芳香胺和三价碘试剂化合物为原料,以三(2-苯基吡啶)合铱为催化剂,在光照条件下反应,得到邻三氟苯胺或其衍生物。

[0005] 以上方法虽可以成功合成三氟甲基芳胺,但合成成本较高,不利于大规模工业化生产。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种三氟甲基芳香胺的制备方法,从而解决现有方法的合成成本高、不适应工业化生产的问题。为实现上述目的,本发明所采用的技术方案是:

[0007] 一种三氟甲基芳香胺的制备方法,包括以下步骤:式(1)所示的芳香胺和式(2)所示的三氟甲基化试剂在溶剂中于碱和/或镍化合物存在的条件下反应,生成式(3)所示的三氟甲基化芳香胺类化合物;其中, R_1 选自H、烷基、烷氧基、卤代烷基、芳基、氰基、卤素、酯基、酮基、硼酸基、硼酸酯基、砜基、酰氧基; R_2 选自H、烷基、卤素; R 选自氢、烷基、硝基、氰基、卤素、烷氧基、酰基、酯基;



[0009] 本发明提供的三氟甲基芳香胺的制备方法,以芳香胺和三氟甲基化试剂为原料,利用芳香环上的氨基定位作用,在碱和/或镍化合物存在的条件下进行反应,其合成步骤简单、原料成本低,可大大降低三氟甲基芳香胺的生产成本,有利于大规模工业化生产。

[0010] 为提高反应收率,降低反应条件要求,优选的,所述碱为碱金属碳酸盐、4-二甲氨基吡啶、叔丁醇钾、N,N-二异丙基乙胺、碱金属醋酸盐、碳酸锂中的至少一种。进一步优选的,碱金属碳酸盐选自碳酸钾、碳酸铯。碱金属醋酸盐选自醋酸钾、醋酸钠。

[0011] 所述镍化合物为氢氧化镍、氯化镍、氧化镍、乙酸镍、硝酸镍、溴化镍、三氟甲磺酸镍、三苯基膦氯化镍中的至少一种。合成试验表明,在上述碱和镍化合物为催化剂的条件下进行反应,可提高反应收率,同时使反应在更为温和的反应条件、更短的时间内完成,从而进一步优化其工业化实施过程。

[0012] 从优化反应收率和反应成本的方面出发,所述镍化合物的摩尔量为三氟甲基化试剂摩尔量的5-30%,进一步优选为8-15%。所述芳香胺的摩尔量为三氟甲基化试剂摩尔量的1-4倍,进一步优选为2.5-3.5倍。所述碱的摩尔量为三氟甲基化试剂摩尔量的1-5倍,进一步优选为2-3倍。

[0013] 为进一步保证反应平稳、有效进行,优选的,所述溶剂为乙腈、甲苯、二氯乙烷(DCE)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷(DMSO)、二氧六环中的至少一种。进一步优选的,芳香胺在溶剂中的浓度为0.1-1mol/L,三氟甲基化试剂在溶剂中的浓度为0.1-1mol/L。更优选的,芳香胺在溶剂中的浓度为0.6-0.8mol/L,三氟甲基化试剂在溶剂中的浓度为0.2-0.3mol/L。

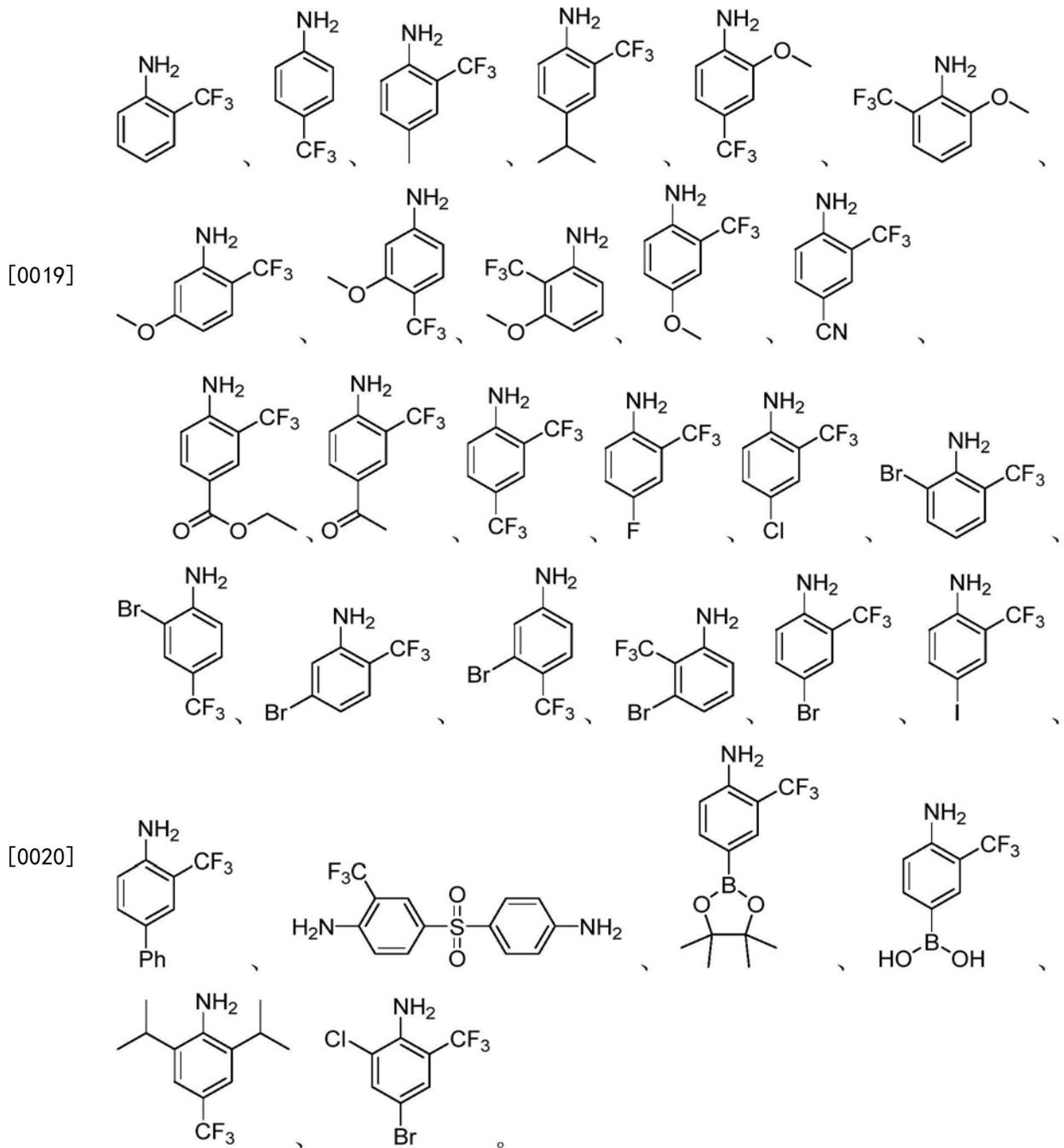
[0014] 从反应原料的易得性、反应效率等方面出发,三氟甲基化试剂优选为1-三氟甲基-1,2-苯碘酰-3(H)-酮(R为氢)。

[0015] 所述反应在保护气氛下进行。所述反应的温度为20-100℃,反应时间为1-12h。优选的,所述反应的温度为20-60℃,反应时间为1-5h。进一步优选的,所述反应的温度25-35℃,反应时间为1.5-2.5h。

[0016] 反应后得到的反应液加水混合,有机相除水后,利用柱层析法进行分离,即得产物。柱层析法所采用的色谱柱可采用硅胶等常用填料,硅胶的粒度可选择为300-400目。柱层析法所用洗脱剂可选择石油醚、乙酸乙酯组成的混合溶剂,优选的,石油醚、乙酸乙酯的体积比为(100-90):(0-10)。

[0017] 采用以上反应工艺,可以较低的合成成本合成一系列三氟甲基芳香胺,收率达到60-90%,具有步骤简单、反应条件温和、反应收率高、利于大规模工业化生产的特点。

[0018] 可依据芳香胺原料中取代基的不同,参考上述合成方法,合成如下所示的三氟甲基芳香胺:



具体实施方式

[0021] 下面结合具体实施例对本发明的实施方式作进一步说明。以下实施例中涉及的底物原料、溶剂等均为市售商业产品(分析纯试剂),并且没有进一步纯化。

[0022] 产物的确认采用 ^1H NMR (400MHz), ^{19}F NMR (376MHz), ^{13}C NMR (100MHz),以 CDCl_3 为溶剂,以TMS为内标,多重性定义如下:s(单峰);d(二重峰);t(三重峰);q(四重峰)和m(多重峰),偶合常数J(赫兹)。

[0023] 实施例1

[0024] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,采用以下步骤:

[0025] 1) 称取苯胺(0.25mmol, 1.0eq)、1-三氟甲基-1,2-苯碘酰-3(H)-酮(0.3mmol,

1.2eq)、碱(碳酸钾,0.75mmol,3.0eq)和镍化合物($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,摩尔量为 1-三氟甲基-1,2-苯碘酰-3(H)-酮摩尔量的10%(10mol%))置于反应管中,加入二氧六环2mL作为溶剂,在氩气保护下,加热至80℃搅拌反应12h。

[0026] 2) 反应后得到的反应液冷却至室温,采用10mL二氯甲烷对反应液进行稀释,过滤,固体用5mL二氯甲烷洗涤,洗液合并到滤液中,然后将滤液用水洗两次(每次用量10mL),萃取后的有机相利用无水硫酸钠进行干燥,过滤,然后用旋转蒸发器将溶剂蒸干,浓缩后的物质利用硅胶柱层析进行分离提纯(洗脱剂为石油醚、乙酸乙酯按体积比90:10组成的混合物),得到最终产物。

[0027] 实施例2-27

[0028] 实施例2-27的三氟甲基芳香胺的制备工艺参数,如表1所示。

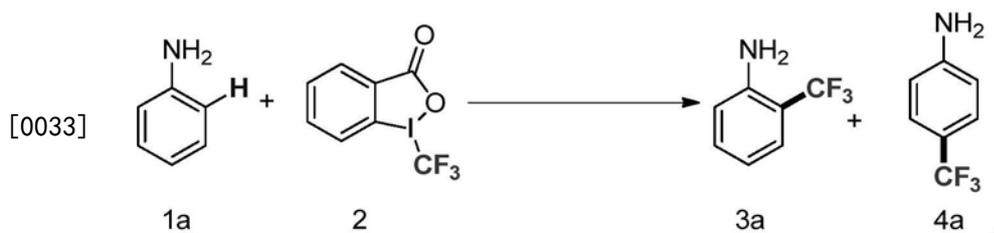
[0029] 表1实施例2-27的三氟甲基芳香胺的制备工艺参数

实施例	镍化合物	碱	溶剂	温度/°C	收率 (%)
2	Ni(OTf) ₂	K ₂ CO ₃	二氧六环	80	49
3	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	二氧六环	80	38
4	Ni(OAc) ₂ ·4 H ₂ O	K ₂ CO ₃	二氧六环	80	30
5	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	二氧六环	80	53
6	Ni(NO ₃) ₂ ·6 H ₂ O	K ₂ CO ₃	二氧六环	80	35
7	NiBr ₂	K ₂ CO ₃	二氧六环	80	38
8	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	二氧六环	80	48
9	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	二氧六环	80	50
10	—	K ₂ CO ₃	二氧六环	80	35
11	Ni(OH) ₂	-	二氧六环	80	34
12	Ni(OH) ₂	Cs ₂ CO ₃	二氧六环	80	49
13	Ni(OH) ₂	DMAP	二氧六环	80	42
14	Ni(OH) ₂	t-BuOK	二氧六环	80	Trace
15	Ni(OH) ₂	DIPEA	二氧六环	80	Trace
16	Ni(OH) ₂	KOAc	二氧六环	80	35
17	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	80	Trace
18	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	甲苯	80	未检测到
19	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	DCE	80	65
20	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	DMF	80	39
21	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	DMSO	80	66
22	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	DMSO	100	60
23	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	DMSO	35	71

[0030]

[0031]	24	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	DMSO	35	58
	25	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	DMSO	35	80
	26	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	DMSO	35	88
	27	Ni(OH) ₂	K ₂ CO ₃	DMSO	35	89

[0032] 实施例1-27的反应流程如下所示：



[0034] 表1中所列收率为产品3a和4a的总收率,其由气相色谱法测定,以邻苯二甲酸二戊酯为内标。

[0035] 实施例1的收率为38%,实施例2-7的反应,仅镍化合物的种类不同,其他与实施例1相同,可以看出,用氢氧化镍作为催化剂的收率最高。

[0036] 实施例8中,氢氧化镍的加量为5mol% (以1-三氟甲基-1,2-苯碘酰-3(H)-酮的摩尔量计),其他条件与实施例1相同。

[0037] 实施例9中,氢氧化镍的加量为20mol%,其他条件与实施例1相同。

[0038] 实施例10中,不使用镍化合物,其他条件与实施例1相同。

[0039] 实施例11中,不使用碱,其他条件与实施例1相同。

[0040] 由实施例8-11可以看出,单独使用镍化合物,作为催化剂的镍化合物的用量过多、过少或不使用均会在一定程度上影响反应收率。

[0041] 实施例12-16中,仅碱的种类不同,其他条件与实施例1相同。由实施例1、12-16可以看出,碱选择碳酸钾、碳酸铯、乙酸钾、4-二甲氨基吡啶具有更好的合成效果。

[0042] 实施例17-21中,仅溶剂种类不同,其他条件与实施例1相同。由实施例1、17-21可以看出,DMSO、DCE具有较好的反应效果。

[0043] 实施例21-23中,仅反应温度不同,其他条件与实施例1相同。可以看出,在35-100℃具有较好的反应效果。

[0044] 实施例24-26中,底物原料1a和原料2的摩尔比分别为1:2、2:1、3:1,原料2为0.5mmol,其他条件与实施例1相同,可以看出,使用过量的底物原料1a时,产品的产量大大提高,两者的比例达到3:1时,收率进一步增加到88%。

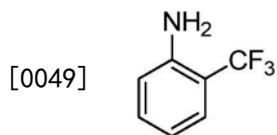
[0045] 实施例27中,底物原料1a和原料2的摩尔比3:1,反应时间为2h,溶剂为1mL,其他条件与实施例1相同。通过监控表明,在35℃、DMSO为1mL的条件下,2h内即能完成反应。

[0046] 实施例28

[0047] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为苯胺,镍化合物为氢氧化镍,碱为碳酸钾,反应工艺参数为:1-三氟甲基-1,2-苯碘酰-3(H)-酮(0.5mmol,1.0eq),芳香胺(1.5mmol,3.0eq),氢氧化镍10mol%,碳酸钾(1.5mmol,3.0eq),DMSO(2mL),在35℃反应

2h,其他反应及后处理过程与实施例1 相同。

[0048] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,共得到2种三氟甲基芳香胺产物,产物1为:



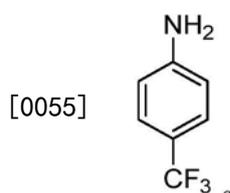
[0050] 产物1的收率为61%,产物确认如下:

[0051] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.44 (d, J = 7.8Hz, 1H) , 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H) , 6.79 (t, J = 7.7Hz, 1H) , 6.74 (d, J = 8.2Hz, 1H) , 4.16 (s, 2H) .

[0052] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -62.7 (s) .

[0053] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 144.6 (d, J = 1.4Hz) , 132.9, 126.5 (q, J = 5.0Hz) , 125.1 (q, J = 273.3Hz) , 117.6, 117.2, 113.6 (q, J = 29.8Hz) .

[0054] 产物2为:



[0056] 产物2的收率为20%,产物确认如下:

[0057] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.40 (d, J = 8.4Hz, 2H) , 6.68 (d, J = 4.2 Hz, 2H) , 3.95 (s, 2H) .

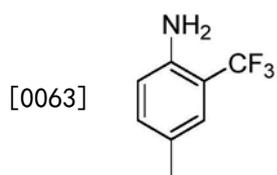
[0058] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -61.1 (s) .

[0059] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 149.4, 126.7 (q, J = 3.9Hz) , 124.9 (q, J = 268.6Hz) , 120.1 (q, J = 32.3Hz) , 114.2 .

[0060] 实施例29

[0061] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为对甲基苯胺,其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0062] 本实施例制备的三氟甲基芳香胺为:



[0064] 目标产物的收率为60%,产物确认如下:

[0065] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.23 (s, 1H) , 7.10 (d, J = 5.7Hz, 1H) , 6.66 (d, J = 8.2Hz, 1H) , 4.01 (s, 2H) , 2.26 (s, 2H) .

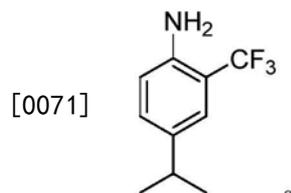
[0066] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -62.5 (s) .

[0067] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 142.0 (d, J = 1.4Hz) , 133.5, 127.1, 126.6 (q, J = 5.1Hz) , 125.0 (q, J = 270.5Hz) , 117.4, 113.9 (q, J = 29.6Hz) , 20.2 .

[0068] 实施例30

[0069] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为对异丙基苯胺,其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0070] 本实施例制备的三氟甲基芳香胺为:



[0072] 目标产物的收率为72%,产物确认如下:

[0073] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.29 (d, J = 1.6Hz, 1H) , 7.18 (dd, J = 8.3 Hz, 1.4Hz, 1H) , 6.70 (d, J = 8.3Hz, 1H) , 4.04 (s, 2H) , 2.85 (m, 1H) , 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H) .

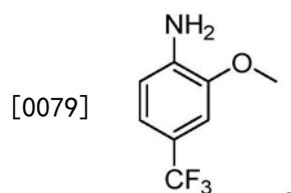
[0074] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -62.4 (s) .

[0075] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 142.8 (q, J = 1.5Hz) , 138.4, 131.0, 125.2 (q, J = 270.6Hz) , 124.1 (q, J = 5.1Hz) , 117.4, 113.8 (q, J = 29.3Hz) , 33.1, 24.0.

[0076] 实施例31

[0077] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为对邻甲氧基苯胺,其他反应及后处理过程与实施例28相同,共得到2种三氟甲基芳香胺产物。

[0078] 产物1为:



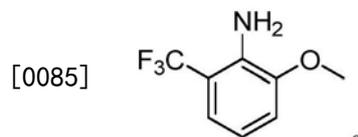
[0080] 产物1的收率为49%,产物确认如下:

[0081] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.06 (dd, J = 8.1Hz, 0.9Hz, 1H) , 6.96 (d, J = 1.3Hz, 1H) , 6.70 (d, J = 8.1Hz, 1H) , 4.08 (s, 2H) , 3.89 (s, 3H) .

[0082] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -61.0 (s) .

[0083] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 146.6, 139.5, 124.8 (q, J = 269.0Hz) , 119.9 (q, J = 32.3Hz) , 118.6 (q, J = 4.2Hz) , 113.5, 107.1 (q, J = 3.7Hz) , 55.6.

[0084] 产物2为:



[0086] 产物2的收率为21%,产物确认如下:

[0087] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.05 (d, J = 8.0Hz, 1H) , 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H) , 6.72 (dt, J = 8.0Hz, 0.4Hz, 1H) , 4.39 (s, 2H) , 3.88 (s, 3H) .

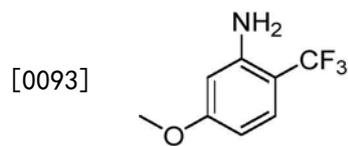
[0088] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -62.5 (s) .

[0089] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 147.4, 135.1 (q, J = 1.5Hz) , 125.0 (q, J = 270.5Hz) , 118.0 (q, J = 5.1Hz) , 116.7, 113.5 (q, J = 29.9Hz) , 112.7, 55.9.

[0090] 实施例32

[0091] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为间甲氧基苯胺,其他反应及后处理过程与实施例28相同,共得到3种三氟甲基芳香胺产物。

[0092] 产物1为:



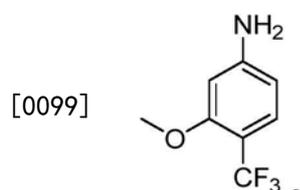
[0094] 产物1的收率为23%,产物确认如下:

[0095] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.33 (d, J = 8.8Hz, 1H) , 6.34-6.31 (m, 1 H) , 6.23 (d, J = 2.1Hz, 1H) , 4.15 (s, 2H) , 3.78 (s, 3H) .

[0096] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -61.2 (s) .

[0097] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 163.1, 146.1, 128.2 (q, J = 5.1Hz) , 125.3 (q, J = 269.2Hz) , 107.1 (q, J = 30.4Hz) , 103.8, 101.7, 55.3 .

[0098] 产物2为:



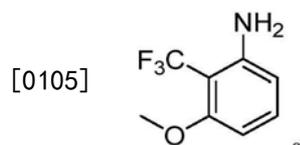
[0100] 产物2的收率为35%,产物确认如下:

[0101] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.31 (d, J = 8.9Hz, 1H) , 6.24 (s, 1H) , 6.22 (d, J = 1.6Hz, 1H) , 3.95 (s, 2H) , 3.83 (s, 3H) .

[0102] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -60.7 (s) .

[0103] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 158.9, 151.1, 128.4 (q, J = 5.1Hz) , 124.3 (q, J = 268.7Hz) , 108.6 (q, J = 31.0Hz) , 105.6, 98.2, 55.7 .

[0104] 产物3为:



[0106] 产物3的收率为20%,产物确认如下:

[0107] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.15 (t, J = 8.3Hz, 1H) , 6.29 (m, 2H) , 4.32 (s, 2H) , 3.82 (s, 3H) .

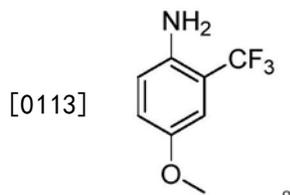
[0108] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -54.4 (s) .

[0109] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 159.7 (d, J = 1.9Hz) , 146.3, 132.7, 125.8 (q, J = 272.0Hz) , 110.4, 100.9, 56.0 .

[0110] 实施例33

[0111] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为对甲氧基苯胺,其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0112] 所得目标产物为:



[0114] 目标产物的收率为57%，产物确认如下：

[0115] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 6.97 (d, J = 2.9Hz, 1H) , 6.92-6.89 (m, 1 H) , 6.69 (d, J = 8.8Hz, 1H) , 3.88 (s, 2H) , 3.75 (s, 3H) .

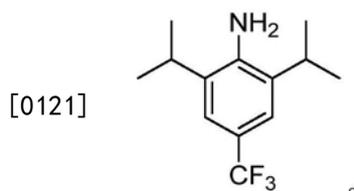
[0116] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -62.8 (s) .

[0117] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 151.8, 138.2 (d, J = 1.6Hz) , 124.7 (q, J = 270.6Hz) , 119.7 (d, J = 0.9Hz) , 118.9, 114.6 (q, J = 30.2Hz) , 111.1 (q, J = 5.4Hz) , 55.9.

[0118] 实施例34

[0119] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法，芳香胺为2,6-二异丙基苯胺，反应时间为12h，其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0120] 所得目标产物为：



[0122] 目标产物的收率为81%，产物确认如下：

[0123] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.27 (s, 2H) , 4.03 (s, 2H) , 2.97-2.87 (m, 2H) , 1.30 (d, J = 6.8Hz, 12H) .

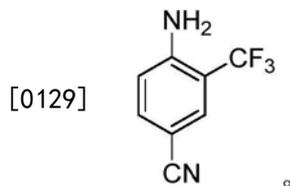
[0124] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -60.8 (s) .

[0125] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 143.4, 131.9, 125.3 (q, J = 269.1Hz) , 120.0 (q, J = 3.7Hz) , 119.8 (q, J = 21.7Hz) , 28.0, 22.1.

[0126] 实施例35

[0127] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法，芳香胺为对氰基苯胺，反应时间为 12h，其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0128] 所得目标产物为：



[0130] 目标产物收率为67%，产物确认如下：

[0131] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.72 (s, 1H) , 7.53 (dd, J = 8.6Hz, 1.6Hz, 1H) , 6.77 (d, J = 8.4Hz, 1H) , 4.75 (s, 2H) .

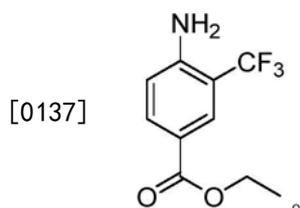
[0132] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -63.6 (s) .

[0133] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 147.9, 136.2, 131.6 (q, J = 5.2Hz) , 123.7 (q, J = 270.9Hz) , 118.7, 117.1, 113.5 (q, J = 31.3Hz) , 99.9.

[0134] 实施例36

[0135] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为对氨基苯甲酸乙酯,其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0136] 所得目标产物为:



[0138] 目标产物收率为70%,产物确认如下:

[0139] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 8.15 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1.8Hz, 1H), 6.72 (d, J = 6.2Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.1Hz, 3H).

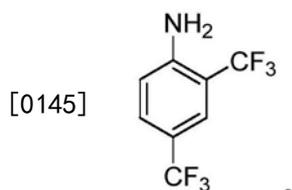
[0140] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -63.0 (s).

[0141] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 165.7, 148.2, 134.2, 129.1 (q, J = 5.1Hz), 124.4 (q, J = 270.6Hz), 119.5, 116.3, 112.7 (q, J = 30.5Hz), 60.8, 14.4.

[0142] 实施例37

[0143] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为对三氟甲基苯胺,其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0144] 所得目标产物为:



[0146] 目标产物的收率为82%,产物确认如下:

[0147] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.68 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5Hz, 1.2Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.50 (s, 2H).

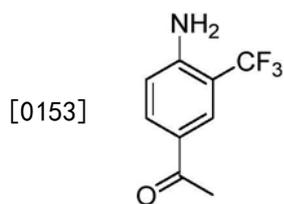
[0148] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -61.7 (s), -63.4 (s).

[0149] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 147.2, 129.8 (d, J = 3.1Hz), 124.2 (q, J = 270.6Hz), 124.1 (q, J = 269.0Hz), 124.4 (m), 119.5 (q, J = 33.3Hz), 116.8, 113.0 (q, J = 30.8Hz).

[0150] 实施例38

[0151] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为对氨基苯乙酮,其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0152] 所得目标产物为:



[0154] 目标产物的收率为56%，产物确认如下：

[0155] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 8.07 (d, J = 1.5Hz, 1H) , 7.91 (dd, J = 8.6 Hz, 1.9Hz, 1H) , 6.75 (d, J = 8.6Hz, 1H) , 4.74 (s, 2H) , 2.53 (s, 3H) .

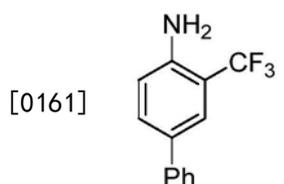
[0156] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -63.1 (s) .

[0157] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 195.6, 148.5, 133.2, 128.3 (q, J = 5.1Hz) , 126.8, 124.5 (q, J = 270.6Hz) , 116.4, 112.5 (q, J = 30.5Hz) , 26.0.

[0158] 实施例39

[0159] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法，芳香胺为对苯基苯胺，其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0160] 所得目标产物为：



[0162] 目标产物的收率为90%，产物确认如下：

[0163] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.69 (d, J = 1.9Hz, 1H) , 7.57-7.53 (m, 3 H) , 7.45-7.41 (m, 2H) , 7.35-7.30 (m, 1H) , 6.82 (d, J = 8.4Hz, 1H) , 4.23 (s, 2H) .

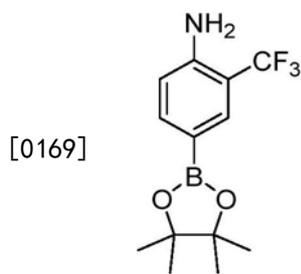
[0164] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -62.6 (s) .

[0165] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 143.7 (d, J = 1.8Hz) , 139.9, 131.5, 130.9, 129.1, 126.9, 126.4, 125.1 (d, J = 5.2Hz) , 125.0 (q, J = 270.8Hz) , 117.7, 114.1 (q, J = 29.6Hz) .

[0166] 实施例40

[0167] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法，芳香胺为对氨基苯硼酸频哪醇酯，其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0168] 所得目标产物为：



[0170] 目标产物的收率为74%，产物确认如下：

[0171] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.89 (s, 1H) , 7.71 (d, J = 8.1Hz, 1H) , 6.70 (d, J = 8.1Hz, 1H) , 4.35 (s, 2H) , 1.32 (s, 12H) .

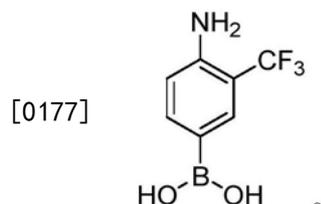
[0172] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta = -62.5$ (s) .

[0173] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta = 146.9, 139.3, 133.6$ (q, $J = 4.9\text{Hz}$) , 125.1 (q, $J = 270.6\text{Hz}$) , $116.1, 113.1$ (q, $J = 29.7\text{Hz}$) , $83.7, 24.8$.

[0174] 实施例41

[0175] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为对氨基苯硼酸,其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0176] 所得目标产物为:



[0178] 目标产物收率为57%,产物确认如下:

[0179] ^1H NMR (400MHz, DMSO, ppm) : $\delta = 7.81$ (m, 3H) , 7.66 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H) , 6.75 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H) , 5.75 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H) .

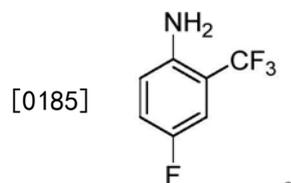
[0180] ^{19}F NMR (376MHz, DMSO, ppm) : $\delta = -61.2$ (s) .

[0181] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO, ppm) : $\delta = 147.7, 138.8, 132.5$ (q, $J = 4.9\text{Hz}$) , 125.5 (q, $J = 270.7\text{Hz}$) , $115.5, 109.8$ (q, $J = 28.7\text{Hz}$) .

[0182] 实施例42

[0183] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为对氟苯胺,其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0184] 所得目标产物为:



[0186] 目标产物收率为56%,产物确认如下:

[0187] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta = 7.15$ (dd, $J = 8.8\text{Hz}, 2.9\text{Hz}$, 1H) , $7.06-7.01$ (m, 1H) , 6.69 (dd, $J = 8.9\text{Hz}, 4.4\text{Hz}$, 1H) , 4.03 (s, 2H) .

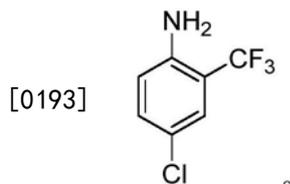
[0188] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta = -63.3$ (s) , -126.4 (s) .

[0189] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta = 154.9$ (d, $J = 235.7\text{Hz}$) , $140.8, 124.1$ (q, $J = 270.6\text{Hz}$) , 120.0 (d, $J = 22.8\text{Hz}$) , 118.5 (q, $J = 7.2\text{Hz}$) , 114.4 (m) , 113.1 (m) .

[0190] 实施例43

[0191] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为对氯苯胺,其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0192] 所得目标产物为:



[0194] 目标产物的收率为68%，产物确认如下：

[0195] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.39 (d, J = 2.4Hz, 1H) , 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2.3Hz, 1H) , 6.67 (d, J = 8.7Hz, 1H) , 4.17 (s, 2H) .

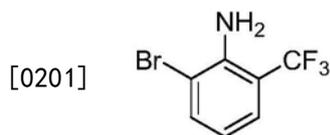
[0196] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -63.2 (s) .

[0197] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 143.1 (d, J = 1.4Hz) , 132.8, 126.3 (q, J = 5.5Hz) , 124.1 (q, J = 271.0Hz) , 122.3, 118.4, 114.8 (q, J = 30.6Hz) .

[0198] 实施例44

[0199] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法，芳香胺为邻溴苯胺，其他反应及后处理过程与实施例28相同，共得2种三氟甲基芳香胺产物。

[0200] 产物1为：



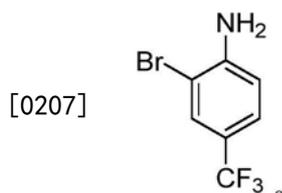
[0202] 产物1的收率为37%，产物确认如下：

[0203] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.59 (d, J = 7.9Hz, 1H) , 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H) , 6.65 (dt, J = 7.9Hz, 0.7Hz, 1H) , 4.68 (s, 2H) .

[0204] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -63.4 (s) .

[0205] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 141.9, 136.2, 126.0 (q, J = 5.2Hz) , 124.3 (q, J = 271.1Hz) , 117.8, 114.7 (q, J = 30.1Hz) , 111.0.

[0206] 产物2为：



[0208] 产物2的收率为33%，产物确认如下：

[0209] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.66 (d, J = 1.2Hz, 1H) , 7.34 (dd, J = 8.4 Hz, 1.4Hz, 1H) , 6.77 (d, J = 8.4Hz, 1H) , 4.40 (s, 2H) .

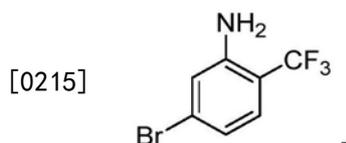
[0210] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -61.3 (s) .

[0211] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 147.0, 129.9 (q, J = 3.8Hz) , 123.8 (q, J = 269.4Hz) , 121.0 (q, J = 33.3Hz) , 114.7, 108.0.

[0212] 实施例45

[0213] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法，芳香胺为间溴苯胺，其他反应及后处理过程与实施例28相同，共得3种三氟甲基芳香胺产物。

[0214] 产物1为：



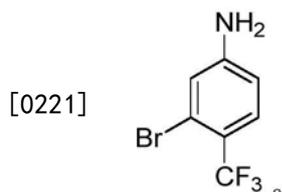
[0216] 产物1的收率为23%，产物确认如下：

[0217] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta=7.26$ (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) , 6.90 (s, 1H) , 6.89 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) , 4.21 (s, 2H) .

[0218] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta=-62.8$ (s) .

[0219] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta=145.6$, 128.0 (q, $J=5.2\text{Hz}$) , 127.0 , 124.7 (q, $J=270.4\text{Hz}$) , 120.6 , 119.6 , 112.7 (q, $J=30.3\text{Hz}$) .

[0220] 产物2为：



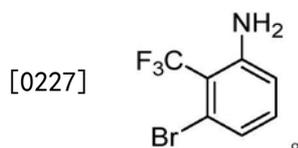
[0222] 产物2的收率为28%，产物确认如下：

[0223] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta=7.42$ (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) , 6.95 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H) , 6.59 - 6.57 (m, 1H) , 4.00 (s, 2H) .

[0224] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta=-60.7$ (s) .

[0225] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta=150.1$, 128.9 (q, $J=5.2\text{Hz}$) , 123.9 (q, $J=269.8\text{Hz}$) , 120.9 , 119.9 , 119.4 (q, $J=31.4\text{Hz}$) , 112.4 .

[0226] 产物3为：



[0228] 产物3的收率为29%，产物确认如下：

[0229] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta=7.05$ - 7.00 (m, 2H) , 6.64 - 6.61 (m, 1H) , 4.43 (s, 2H) .

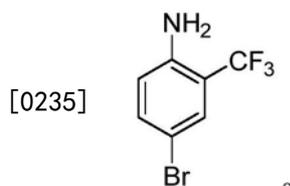
[0230] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta=-54.4$ (s) .

[0231] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : $\delta=146.9$, 132.7 , 124.9 (q, $J=272.8\text{Hz}$) , 124.5 , 121.6 (q, $J=2.0\text{Hz}$) , 117.2 , 112.3 (q, $J=29.2\text{Hz}$) .

[0232] 实施例46

[0233] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法，芳香胺为对溴苯胺，其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0234] 所得目标产物为：



[0236] 目标产物的收率为78%，产物确认如下：

[0237] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.53 (d, J = 2.2Hz, 1H) , 7.37 (dd, J = 8.6 Hz, 2.0Hz, 1H) , 6.62 (d, J = 8.6Hz, 1H) , 4.18 (s, 2H) .

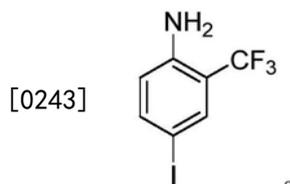
[0238] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -63.2 (s) .

[0239] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 143.5 (d, J = 1.4Hz) , 135.6, 129.2 (q, J = 22.0Hz) , 124.0 (q, J = 271.0Hz) , 118.8, 115.2 (q, J = 30.5Hz) , 108.9.

[0240] 实施例47

[0241] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法，芳香胺为对碘苯胺，其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0242] 所得目标产物为：



[0244] 目标产物的收率为61%，产物确认如下：

[0245] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.68 (d, J = 1.7Hz, 1H) , 7.52 (dd, J = 8.6 Hz, 1.7Hz, 1H) , 6.51 (d, J = 8.6Hz, 1H) , 4.19 (s, 2H) .

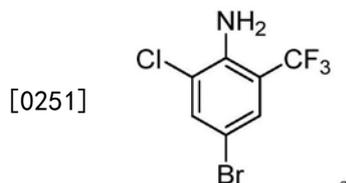
[0246] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -63.1 (s) .

[0247] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 144.1, 141.3, 134.9 (q, J = 5.5Hz) , 123.8 (q, J = 271.1Hz) , 119.1, 115.7 (q, J = 30.4Hz) , 77.4.

[0248] 实施例48

[0249] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法，芳香胺为4-溴-2-氯苯胺，反应时间为12h，其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0250] 所得目标产物为：



[0252] 目标产物的收率为62%，产物确认如下：

[0253] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 7.56 (d, J = 2.0Hz, 1H) , 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 4.66 (s, 2H) .

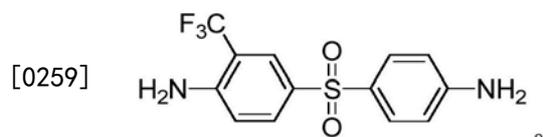
[0254] ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = -63.5 (s) .

[0255] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ = 140.2, 135.1, 128.0 (q, J = 5.6Hz) , 123.5 (q, J = 271.3Hz) , 121.5, 115.7 (q, J = 31.1Hz) , 107.8.

[0256] 实施例49

[0257] 本实施例的三氟甲基芳香胺的制备方法,芳香胺为4,4'-二氨基二苯砜,其他反应及后处理过程与实施例28相同。

[0258] 所得目标产物为:



[0260] 目标产物的收率为90%,产物确认如下:

[0261] ¹H NMR (400MHz, DMSO, ppm) : δ = 7.70-7.65 (m, 2H) , 7.49 (d, J=8.8Hz, 2 H) , 6.89 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.61-6.54 (m, 4H) , 6.10 (s, 2H) .

[0262] ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO, ppm) : δ = -62.5 (s) .

[0263] ¹³C NMR (100MHz, DMSO, ppm) : δ = 153.2, 149.5, 131.6, 128.8, 128.3, 126.6, 125.5 (q, J=5.6Hz) , 124.1 (q, J=269.9Hz) , 117.0, 112.9, 109.2 (q, J=30.4Hz) .